

2025 年度実施方針

バイオ・材料部

1. 件名：機能性化学品の連続精密生産プロセス技術の開発

2. 根拠法

国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構法第一五条第一号二及び九号

3. 背景及び目的・目標

3. 1 研究開発の背景・目的

①政策的な重要性

2015 年 12 月フランス・パリにて開催された国連気候変動枠組条約第 21 回締約国会議 (COP21) において採択されたパリ協定では、世界共通の長期目標として気温上昇を産業革命前から 2℃未満に抑えることが謳われているが、そのためには、世界全体で抜本的な排出削減を実現するイノベーションの創出が不可欠である。我が国においても、2016 年 4 月、総合科学技術・イノベーション会議において、「エネルギー・環境イノベーション戦略(NESTI2050)」が策定され、温室効果ガスの抜本的削減を実現する革新技術の研究開発を強化する方向が打ち出されている。この戦略の省エネルギー分野においては、創エネルギー技術によって生み出されたエネルギーを社会の様々な局面に利用していく過程で、エネルギーロスを縮小する省エネルギー技術を開発するとし、その解決手段として「革新的な生産プロセス」を重点的に開発すべき技術課題として挙げ、省エネ及び CO₂ 排出削減を実現していくことが謳われている。

また、「革新的環境イノベーション戦略」(2020 年 1 月 総合イノベーション戦略推進会議決定) では目標として、機能性化学品の製造方法の省エネ化・コスト低減の実現に向けたフロー法による連続精密生産技術の確立が記述されている。さらに、「マテリアル革新力強化戦略」(2021 年 4 月 総合イノベーション戦略推進会議決定) ではプロセスインフォマティクス (PI)・計算科学等の活用による目的化学品の最適製造経路設計、及び、化学品製造の環境負荷低減（省エネ・省廃棄物）と高速・高効率なオンデマンド生産を可能とする革新的な製造プロセス（フロー合成技術等）の技術開発を実施することが記述されている。加えて 2022 年 4 月には経済産業省製造産業局より「新・素材産業ビジョン（中間整理）」が公表され、化学品製造の環境負荷低減（省エネ・省廃棄物）と高速・高効率なオンデマンド生産を可能とする、フロー合成技術等の革新的な製造プロセスの技術開発や普及も進めていくことが記述されている。

本プロジェクトは、今後成長が期待される機能性化学品（高付加価値、多品種少量生産）の分野において、これまで行われてきたエネルギー多消費で多くの共生成物を排出するバッチ法を、日本が強みを有する不均一系触媒の技術を用いて、省エネで効率的な連結フロー法に置き換えるとともに、プロセス情報、反応データ等を用いた合成プロセス設計技術の開発を行う。これら研究開発を国内トップレベルの実施主体による产学連携研究体制で進め、従来と異なる生産プロセス・イノベーションを創出するものである。これにより、生産プロセスの大規模な省エネルギー化、及び CO₂ 排出量削減と経済性向上を実現でき、上記課題に資することが期待される。

②我が国の状況

論文発表件数（連続精密生産技術）における国別のシェアでは、欧州が約半数を占め、次いで米国、中国、日本と続いている。一方、東京大学では機能性化学品の一つである医薬原体（ロリプラム）の合成において、連続合成を高収率で実現し、Nature 誌にも掲載され、世界的にも注目される技術が開発されている。そのような状況下、我が国では、革新的な生産プロセスの実現に向け産官学が一体となった動きが活発化している。

また、機能性化学品の材料合成プロセスでは、大学、研究機関等においてプロセス条件の情報取得や、データ科学、機械学習システムを適用して反応予測する技術の開発等が行われている。NEDO 先導研究においては、知識データベース及び量子化学計算結果を活用した合成経路探索システムと微細空間反応での高速検証、さらにはこれらのデータを活用したシミュレーションツールとを組み合わせた機能性化学品の合成経路開発に関する研究が行われている。

③世界の取組状況

また世界の動きとしては、1990 年代に、米国 Yale 大の P. T. Anastas 教授がグリーンケミストリーを提唱して以来、欧米を中心に、化学品製造における廃棄物削減や CO₂ 削減に関する研究が活発に行われるようになった。2000 年には、国内でもグリーン・サステイナブル・ケミストリー (GSC) ネットワークが設立され、廃棄物が少なく、省エネルギーを実現する製品と製造プロセスの研究が行われるようになった。なかでも高性能な触媒や省エネルギーな分離精製法に関する研究が活発に行われるようになり、バッチ法を連結フロー法に置き換える革新的な研究開発が日・欧・米を中心に活発化してきた。また、国際学会組織 Flow Chemistry Society が 2010 年に発足し、以後、欧州、米国、インドで国際学会が毎年開催されている。近年、文献ビッグデータ解析による合成経路探索や、微細空間反応による多数の候補物質のパラレル合成の検討は、欧米を中心に行われている。

④本事業のねらい

本プロジェクトでは、これまでエネルギーの多消費とともに、大量の廃棄物を伴って行わ

これまでのバッチ法による機能性化学品の製造プロセスを、より省エネで廃棄物の排出が少ない触媒反応を鍵とした連結フロー法による革新的な製造プロセス（＝連続精密生産プロセス）へ、分離精製技術も含め置き換えることを主眼にする。また、プロセス開発を行う上では、分散型生産、多品種少量生産にも対応可能にするため、モジュールを組み替えることで「必要なものを、必要なときに、必要な場所で、必要な量だけ」生産することが可能なオンデマンド性を持たせる。それらにより、機能性化学品の製造に伴う消費エネルギーや廃棄物の削減、及び生産効率を飛躍的に向上させることができるとされる。具体的には、単なる省エネ、廃棄物削減の効果による低コスト生産のみならず、海外に依存している機能性化学品生産の国内回帰や類似構造の機能性化学品類が同じ連続精密生産プロセスで生産可能となることによる更なる低コスト生産等が期待される。

機能性化学品の合成プロセスの設計は、研究者の経験と勘、そして試行錯誤に基づいて行われている。こうした中、近年、AI を用いた合成経路設計システムが実用化されているが、現在のシステムは、欧米が強みを持つ文献データに依存し、合成困難な前駆体を経由する等反応の進行が保証されない複数の経路が提案されるため、実験による多くの検証を必要とする等の課題を持つ。このため、欧米の文献のみに依存しない合成プロセス設計技術を導入することにより、連続精密生産プロセスによる新規機能性化学品の開発・上市に至る期間の大半が短縮される。

3. 2 研究開発目標

モジュールを組み替えることで種々の機能性化学品の生産に対応可能なオンデマンド型連続生産プロセスを構築するため、少生産量市場向け装置（生産性：数 g/h 程度）を開発する。また、中生産量市場向け装置（生産性：数 kg/h）へのシームレスなスケールアップに必要な要素技術を抽出・整理する。なお、少生産量市場向け装置については、異なる用途の機能性化学品の中からいくつかをターゲット化合物として設定し、モジュールが連結された、それらの連続精密生産プロセスを構築（連続化）する。また、連続精密生産プロセスの開発期間の短縮に資する合成経路候補創出等が可能な合成プロセス設計技術を構築する。

研究開発項目① 「高効率反応技術の開発」

I. 反応・新触媒の開発

合理的な指針に基づき連続精密生産に適した触媒反応を開発する。具体的には、共生成物が少なく転化率及び選択率が高い不均一系触媒を開発し、その反応条件の最適化を行う。

【中間目標（2021 年度末）】

- ・ 収率 80%以上の反応を 20 種以上開発する。
- ・ 70 時間以上連続運転可能な不均一系触媒を 10 種以上開発する。

【中間目標（2023 年度末）】

- ・ 150 時間以上連続運転可能な不均一系触媒を用いて、収率 90%以上となる反応を 10 種類以上開発する。
- ・ 70 時間以上連続運転可能な不均一系触媒を 20 種以上開発する。
- ・ 上記の条件を満たす反応を二つ連結して連続合成が可能なことを複数種示す。

【最終目標（2025 年度）】

- ・ 150 時間以上連続運転可能な不均一系触媒を用いて、収率 90%以上となる反応を 20 種類以上開発する。
- ・ 複数のターゲット化合物について、ターゲット化合物の生成を確認して連続精密生産を実証する。

研究開発項目①「高効率反応技術の開発」

II. 高効率反応器モジュールの開発

連続精密生産プロセスに適した各種反応器モジュールを開発する。また併せて、迅速に生成物の組成変化がモニタリング可能となる技術の開発を行う。

【中間目標（2021 年度末）】

- ・ 少生産量市場向け反応器モジュール（一相系反応用、二相系反応用、反応分離用）を設計する。

【中間目標（2023 年度末）】

- ・ 少生産量市場向け反応器モジュール（一相系反応用、二相系反応用、反応分離用）を試作し、機能を確認する。
- ・ 小型光学分析装置と質量分析装置による反応モニタリング技術を開発する。

【最終目標（2025 年度末）】

- ・ 少生産量市場向け反応器モジュールを開発する。
- ・ 1%程度の精度で迅速に測定可能な光学分析装置による分析技術を開発する。
- ・ 特定不純物の発生を早期に検出可能な質量分析装置による高感度分析技術を開発する。
- ・ 中生産量市場向け反応器モジュールを開発するのに必要な要素技術を抽出・整理する。

研究開発項目②「連続分離精製技術の開発」

ターゲット化合物の分離精製過程における使用に適合するよう技術（連続抽出技術、連続濃縮分離技術、溶剤・ガス類の連続再生技術）の開発を行い、これら技術を単独又は複合化した各種分離精製モジュールの開発を行う。

【中間目標（2021 年度末）】

- ・ 各種基盤技術検討を行い、ターゲット化合物の分離精製過程において使用する少生産量市場向け各種分離精製モジュールを設計する。

【中間目標（2023 年度末）】

- ・ 少生産量市場向け各種分離精製モジュールを試作し、機能を確認する。

【最終目標（2025年度末）】

- ・反応器モジュールにて生成する目的物質の85%以上を抽出・分離可能な少生産量市場向け分離精製モジュールを開発する。
- ・反応及び抽出に使用した溶媒あるいはガス類を回収・再利用可能な少生産量市場向け分離精製モジュールを開発する。
- ・中生産量市場向け各種分離精製モジュールを開発するのに必要な要素技術を抽出・整理する。

研究開発項目③「合成プロセス設計技術の開発」

連続精密生産プロセスの開発期間を短縮し効率的かつ生産性の向上ができる生産プロセス設計の実現に向けた技術の開発を行う。

【中間目標（2023年度末）】

- ・現行の1/5の期間(3ヶ月間程度)で製造プロセス開発を可能とするシステムに必要な要素技術を確立する。
- ・合成過程に基幹5反応が含まれる複数の標的化合物について、要素技術検証を実施する。

【最終目標（2025年度）】

- ・現行の1/5の期間(3ヶ月間程度)で80%以上の収率を実現する少生産量市場向け連続精密生産装置での製造プロセス開発を可能とするシステムを確立する。
- ・合成過程に基幹5反応が含まれる10程度の標的化合物について、製造プロセスを確立する。

4. 実施内容及び進捗（達成）状況

プロジェクトマネージャー(PMgr)にNEDOバイオ・材料部 法月邦彦をサブプロジェクトマネージャー(SPMgr)に同部の小澤奈央を任命して、プロジェクトの進行全体の企画・管理を担当させ、そのプロジェクトに求められる技術的成果及び政策的効果を最大化させた。

学校法人中部大学 山本 尚教授をプロジェクトリーダーとし、以下の研究開発を実施した。

4. 1 2024年度事業内容

研究開発項目①「高効率反応技術の開発」

本研究開発項目では、機能性化学品の連続生産に必要な反応を行うための反応・触媒開発と反応器モジュールの開発を行った。

I. 反応・新触媒の開発（実施体制：産総研、富士フィルム、東京大学、クミアイ化学工業（共同実施）、田辺三菱製薬（共同実施）、岐阜薬科大学（再委託）、中部大学（再委託））

（1）連続生産に適した反応の開発

2023年度までの検討をもとに、多段階反応の後段反応に影響を及ぼさないようにするために、可能な限り共生成物が生じない（あるいは小分子のみが共生成物となる）連続精密生産に適した触媒反応の開発を継続し、これまでに開発した触媒反応の基質適応範囲を広げると共に、収率90%に満たない反応の改良を行った。具体的には、アルケンからジオールへの変換反応、アルデヒドからエステルへの変換反応、固定化光触媒による環化反応等を検討した。さらに、医薬品や農薬、有機電子材料等をターゲット化合物に用い、研究開発項目①-II、②とも連携し多段階連結反応の実証を開始した。

（2）連続精密生産に適した不均一系触媒の開発

2023年度までに引き続き、収率90%以上で進行することを見出した反応について触媒の改良を進めるため、高活性化（高い空間速度での高収率達成）、長寿命化（高い収率を維持した状態での触媒回転数向上）し、150時間以上連続運転可能な触媒の開発を行った。また、ビアリールへの変換反応、アルキニルアリールへの変換反応等では、触媒を改良し基質適応範囲の拡大を行った。さらにオリゴペプチド合成では、N-末端が保護されたエステル化用不均一系触媒を検討した。さらに、これまでに開発した連続合成用不均一系触媒のサンプル提供を行い、連続合成の適用範囲拡大を図った。

II. 高効率反応器モジュールの開発（実施体制：産総研、東京理化器械、三井化学（共同実施）、京都大学（再委託）、早稲田大学（再委託）、北海道大学（再委託））

（1）一相系反応器モジュールの開発

無し。

（2）二相系反応器モジュールの開発

2023年度の反応連結の検討をもとに、二相系反応を含む種々の連結反応を検討し、少生産量市場向け反応器モジュールを連結することで、連結反応においても10g/h以上の生産量を達成した。また、実際の医薬品をターゲットとして、少生産量市場向け反応器モジュールを用い10g/h以上の生産量を目標として、二相系反応を含む連結反応の検討を行った。2023年度までに提案した二相系反応器設計モデルは温度を数Kの範囲で厳密に制御することを前提に設計してきた。2024年度はそのモデルを拡張し、より大きな温度変化（ $\geq 10\text{ K}$ ）が許容できる系についての設計手法を確立し、有用性を検証した。さらに、二相系反応器の上市に向け、市場調査を行った。

（3）反応分離用モジュールの開発

反応分離用ゼオライト膜の開発においては、エステル化反応、エステル交換についての膜反応器設計論を構築した。また、これまでに開発した複数種類のゼオライト膜を用いて、新たな反応系の開拓を行った。反応分離用炭素膜の開発においては、エステル化反応の生産量

の増加に向けて、複数の反応分離用炭素膜モジュールを連結した多段型の膜反応器の試作を行い、膜反応器の運転条件が収率等に与える影響について検討を行った。

(4) モニタリング技術の開発

2023年度までに開発した連続モニタリング技術を基に定量性の向上を図った。反応関与物質のモニタリングについては、希釈等も含む試料導入部及び三次元励起蛍光スペクトル解析技術を高精度化するなどして、測定妨害の低減及び成分判定性能の向上を図った。反応制御に関する残留触媒などの金属不純物のモニタリングについては、反応液の連続導入装置の安定性及び反応液の導入効率の向上を図り、金属不純物の測定性能の向上を図った。

(5) スケールアップ検討

2023年度に引き続き、製作した流体分配装置を用いて連結フロー反応プロセスをナンバリングアップしたシステムを構築し、提案する手法の少生産量市場向け反応器モジュールへの適用可能性を検証した。さらに、单一のみならず複数のモジュールで閉塞等の異常が発生する場合のモジュール間の流量分布を推定する手法を開発した。また、ナンバリングアップしたモジュール間の流量分布を推定する手法を提案した。

研究開発項目②「連続分離・精製技術の開発」

(実施体制：産総研、大阪公立大学（再委託）、京都大学（再委託）、広島大学（再委託）)

本研究開発項目においては、「連続抽出技術」、「連続濃縮分離技術」、「溶媒・ガス類の連続再生技術」の各種基盤技術及び「スケールアップ技術」の開発を行った。

(1) 連続抽出技術の開発

前段の反応器モジュール、また後段の濃縮分離との連結に必要なデバイスの改良、運転条件の検討を行い、引き続き少生産量市場向け抽出・分離モジュールの改良を行った。さらに、技術の普及を加速するため、試作したスラグ発生デバイス、液一液分離デバイスに対しPJ内外での試用を開始した。

(2) 連続濃縮分離技術の開発

ゼオライト膜については、試作した膜分離モジュールを用いて、抽出工程に即した排出溶液の濃縮分離について、操作条件の影響を明らかにする。シリカ膜については、分離層細孔径及び親和性制御、及び膜断面ナノ構造制御による膜透過特性の検討を行い、実証した。さらに、前年度に引き続き膜透過モデル化を検討した。コンパクトな連続蒸留モジュールの開発については、安定運転や連続抽出モジュールとの連続化を検討した。

(3) 溶媒・ガス類の連続再生技術の開発

開発している膜分離やコンパクトな蒸留の情報を取り込み溶媒連続再生プロセスのシミ

ュレーションモデルの改良・プロセス評価を行い、溶媒種がプロセス性能に及ぼす影響を明らかにした。高压二酸化炭素の分離回収においては、引き続き抽出工程からの排出液に即した濃縮・分離の検討によりモジュールの試作・改良を行った。

(4) スケールアップ検討

シミュレーションを用いるなどして、中生産量市場向けスケールに向けた各種デバイスの設計を検討した。

研究開発項目③「合成プロセス設計技術の開発」

(実施体制：産総研、TS テクノロジー、シオノギファーマ、三井化学、出光興産、エヌ・イー ケムキャット、東京応化工業、日本農薬、日本触媒、奈良先端大学、大阪公立大学、山口大学、東京科学大学、京都大学、岐阜薬科大学、中部大学、神戸大学)

当該項目では、連続精密生産プロセスの開発期間を短縮し効率的かつ生産性の向上ができる生産プロセス設計の実現に向けて「合成経路探索技術の開発」、「触媒最適化設計技術の開発」、「合成経路候補の高速検証技術及び生産装置設計への適用技術の開発」、「プロセスシミュレーションと実験データの連携による生産装置設計技術の開発」を取り組んだ。実施の際は研究開発項目①、②で対象としている、機能性化学品の約 80%を製造可能な基幹 5 反応*を含めて、一貫性を持って技術開発を行った。

* 基幹 5 反応：C-C 結合生成反応、酸化反応、水素化反応、エステル化・アミド化反応、クロスカップリング反応

(1) 合成経路探索技術の開発

連続精密生産プロセスの開発期間を短縮し効率的かつ生産性の向上を可能とする生産プロセス設計システムの実現に向けて、合成経路創出と遷移状態探索・計算システムを連結した合成経路探索システムの開発を行った。また、製造プロセス開発を可能とするシステムを確立するために、デジタル・実験の各要素技術の連結と部分的連動検証を行った。

さらに、複数の候補化合物に対して、合成経路創出・デジタルスクリーニングにより提案された合成経路について実験による検証を行った。合成経路創出・デジタルスクリーニング技術の社会実装に向けて、P J 内外から開発技術の評価を実施するためのインターフェイスを構築した。合成経路創出・デジタルスクリーニングにより提案された合成経路について実験による検証を進めた。

(2) 触媒最適化設計技術の開発

DX 支援型不均一系触媒設計に向けて、触媒データベース CATRDB の遷移状態基礎データを拡充させ、また計算化学と実験化学の連携による触媒設計技術の有用性を示した。さらに DX

支援によって設計された不均一系触媒を化学合成によって実現する触媒合成技術開発として、均質な活性部位を有する触媒ラインナップ拡充と、基幹 5 反応を中心に触媒活性評価を実施した。

（3）合成経路候補の高速検証技術及び生産装置設計への適用技術の開発

デジタルスクリーニングにより提案された合成経路の高速検証技術を実現するために、ソフトセンサー技術による反応検証技術の開発を行った。また、反応・分析一体型のスクリーニング装置を活用して、反応の検証事例を積み重ねた。

（4）プロセスシミュレーションと実験データの連携による生産装置設計技術の開発

導出した新規合成経路の有用性はプロセスシミュレータによって評価するが、そのためには事前に反応器シミュレーションが必須である。それをマイクロリアクターなどから得る反応速度データと反応速度論シミュレータによって実施し、合成経路創出・デジタルスクリーニングと統合した検討を行った。本プロジェクトの目的である設計の短納期化データの取得や、短納期化に向けて改善が望まれる設計ステップの洗い出しなど実施した。

4. 2 外部評価結果

①中間評価（2021 年度）

中村正治京都大学教授を会長として分科会（2021 年 9 月 14 日）が実施され、第 67 回研究評価委員会（2022 年 1 月 26 日）にて以下の通り評価結果が報告された。

評価項目 平均値 素点（各 3 点満点）

- | | |
|-------------------------|-----|
| ・ 事業の位置付け・必要性について | 3.0 |
| ・ 研究開発マネジメントについて | 2.6 |
| ・ 研究開発成果について | 3.0 |
| ・ 成果の実用化に向けた取組及び見通しについて | 2.6 |

総合評価

本プロジェクトで取り組むフロー合成は、触媒や反応開発に加え、反応装置や分析技術、分離精製の開発までを含めたシステムとするもので、日本の技術的な強みも生かせ、SDGs の観点からも社会的に大きなインパクトがある技術といえる。また本プロジェクトで、ハイレベルに具体的な数値を設定した開発目標は、想定以上の成果が得られており、研究も計画以上に進んでいる。また、研究体制は優秀な研究開発者を集め、実行性の高い研究グループが組織され、集中研でアカデミアと複数の企業が協働する体制ができている点も評価できる。

今後は、対外的なアピールの為に、NEDO 内外のプロジェクトとの連携や情報の発信等の強

化を図るとともに、反応・分離精製を組み合わせた一気通貫の技術デモンストレーション等にも工夫頂き、技術で勝つビジネスで負けることのないよう、これまで以上に強固な产学官の連携体制を図っていくことを期待する。

②中間評価（2023年度）

林 雄二郎東北大学教授を会長として分科会（2023年6月30日）が実施され、第74回研究評価委員会（2023年8月8日）にて以下の通り評価結果が報告された。

評価項目 平均値 素点（各3点満点）

1. 意義・アウトカム（社会実装）達成までの道筋

- | | |
|------------------|-----|
| (1) 本事業の位置づけ・意義 | 2.7 |
| (2) アウトカム達成までの道筋 | 3.0 |
| (3) 知的財産・標準化戦略 | 2.6 |

2. 目標及び達成状況

- | | |
|--------------------|-----|
| (1) アウトカム目標及び達成見込み | 2.4 |
| (2) アウトプット目標及び達成状況 | 2.9 |

3. マネジメント

- | | |
|---------------|-----|
| (1) 実施体制 | 2.7 |
| (2) 受益者負担の考え方 | 2.9 |
| (3) 研究開発計画 | 2.9 |

4. 3 実績推移

	2019年度	2020年度	2021年度	2022年度	2023年度
需給会計（百万円）	289	425	632	1,200	1,283
特許出願件数（件）	1	2	6	2	4
論文発表数（件）	6	8	13	8	8
学会・フォーラム等（件）	17	13	10	15	18

	2024年度
需給会計（百万円）	1,241
特許出願件数（件）	4
論文発表数（件）	11
学会・フォーラム等（件）	27

2024年度実績は年度末見込み。

5. 事業内容

プロジェクトマネージャー (PMgr) に NEDO バイオ・材料部 法月邦彦をサブプロジェクトマネージャー (SPMgr) に同部の小澤奈央を任命して、プロジェクトの進行全体の企画・管理や、そのプロジェクトに求められる技術的成果及び政策的効果を最大化させる。

また、学校法人中部大学 山本 尚教授をプロジェクトリーダーとして、以下の研究開発を実施する。

5. 1 2025 年度事業内容

研究開発項目①「高効率反応技術の開発」

本研究開発項目では、機能性化学品の連続生産に必要な反応を行うための反応・触媒開発と反応器モジュールの開発を行う。

I. 反応・新触媒の開発（実施体制：産総研、富士フィルム、東京大学、クミアイ化学工業（共同実施）、田辺三菱製薬（共同実施）、岐阜薬科大学（再委託）、中部大学（再委託））

（1）連続生産に適した反応の開発

2024 年度までの検討を継続し、連続精密生産に適した触媒反応の基質適応範囲を広げると共に、収率 90% に満たない反応の改良を行う。具体的には、アリールエーテル合成反応、開環反応等を検討する。また、2 種以上の連続反応を連結した多段階の連続反応への適用範囲を拡大する。「ビアリールへの変換反応」では、芳香族臭素・塩素化合物の連続精密生産への適用を検討する。オリゴペプチドの合成について、側鎖官能基の脱保護および TAG の除去も連続反応で行う条件を探索する。さらに、医薬品等の機能性化学品をターゲット化合物に用い、研究開発項目①-II、②と連携して多段階連結反応の実証を行う。

（2）連続精密生産に適した不均一系触媒の開発

2024 年度までに引き続き、収率 90% 以上で進行することを見出した反応について触媒の改良を進め、高活性化、長寿命化を検討し、150 時間以上連続運転可能な触媒の開発を行う。また、開発した Pd-80 を利用して様々な纖維状触媒開発を検討し、連続精密生産に適した触媒を開発する。また、熱伝導性の高い素材を使った触媒カートリッジと割材を開発し、発熱反応などの制御が容易となるシステムを確立する。不均一系触媒的 Pfp エステル化反応、脱保護反応において、連続 150 時間で生理活性を有するオリゴペプチド連続合成を目指す。

II. 高効率反応器モジュールの開発（実施体制：産総研、東京理化器械、三井化学（共同実施）、京都大学（再委託）、早稲田大学（再委託）、北海道大学（再委託））

（1）一相系反応器モジュールの開発

無し。

（2）二相系反応器モジュールの開発

2024年度まで開発してきた還元的アミノ化反応やエポキシ化反応などを用い、多段階フロー反応を組み合わせることで機能性化学品の連続合成を実施する。フロー反応種や抽出方法などを組み合わせることで、2種類以上の医薬品の連続合成を目指す。小型器での実証検討から、一相系または二相系小生産量市場向け反応器モジュールを用い、開発した反応器モジュールの性能検討をしつつ、シームレスなスケールアップを行う。機能性化学品の少生産量連続合成の実証検討を行う。

（3）反応分離用モジュールの開発

反応分離用ゼオライト膜の開発においては、引き続きアセタール化反応に対する膜反応器構築を進め、その有用性を示す。また、これまでに構築した膜反応器設計論をまとめ、小生産量市場向け反応器モジュール開発に貢献する。反応分離用炭素膜の開発においては、エステル化反応の中生産量市場向け装置へのスケールアップに向けて、膜モジュール構造、反応条件、運転条件の最適化による反応時間の短縮化および収量増加をはかり、中生産量市場向け反応器モジュールを開発するのに必要な要素技術を抽出・整理する。

（4）モニタリング技術の開発

2024年度までに開発した連続試料導入モニタリング技術を基に安定性の向上を図り、反応関与物質の蛍光モニタリング技術については、1%程度の精度で迅速に測定可能な光学分析装置による分析技術を完成させる。また、反応制御に関与する残留触媒などの金属不純物のモニタリング技術については、金属不純物の発生を早期に検出可能な誘導結合プラズマ質量分析装置による分析技術を完成させる。

（5）スケールアップ検討

2024年度までに開発した、分合式やマニホールド式の流体分配装置を用いて均相流や混相流を伴う反応／分離プロセスのナンバリングアップしたシステムを構築し、提案する手法の有用性を検証すると共に、中生産量市場向け反応器モジュールを開発するのに必要な要素技術の抽出・整理を完了する。

研究開発項目②「連続分離・精製技術の開発」

（実施体制：産総研、京都大学（再委託）、広島大学（再委託））

本研究開発項目においては、「連続抽出技術」、「連続濃縮分離技術」、「溶媒・ガス類の連続再生技術」の各種基盤技術及び「スケールアップ技術」の開発を行う。

（1）連続抽出技術の開発

引き続き連続抽出・分離モジュールの改良を行い、反応器モジュールで生成する目的物質

の 85%以上を抽出・分離可能な少生産量市場向け分離精製モジュールを開発する。また、使用した溶媒あるいはガス類を回収・再利用可能な分離精製モジュールと連結し、連続分離・精製を実施することで、モジュールの有用性を検証する。

（2）連続濃縮分離技術の開発

モジュールの最適化を行い、使用した溶媒を回収・再利用可能な少生産量市場向け連続濃縮分離モジュールを開発する。また、(1) 連続抽出技術の開発との連携により、連続抽出・分離、膜濃縮分離、コンパクトな蒸留による濃縮分離の各モジュールを連結し、連続分離・精製を実施することで、モジュールの有用性を検証する。

（3）溶媒・ガス類の連続再生技術の開発

各モジュールの性能情報を取り込み、溶媒の分離回収プロセスのシミュレーションモデルを改良して、CO₂排出量やコストを評価、候補溶媒のなかから最適な溶媒を明らかにする。

（4）スケールアップ検討

シミュレーションを活用しながら、少生産量市場向けモジュールの処理範囲を明かにするとともに、中生産量市場向けモジュールへのスケールアップに必要な要素技術を整理する。

研究開発項目③「合成プロセス設計技術の開発」

(実施体制：産総研、TS テクノロジー、シオノギファーマ、三井化学、出光興産、エヌ・イー ケムキャット、東京応化工業、日本農薬、日本触媒、奈良先端大学、大阪公立大学、山口大学、東京科学大学、京都大学、岐阜薬科大学、中部大学、神戸大学)

当該項目では、連続精密生産プロセスの開発期間を短縮し効率的かつ生産性の向上ができる生産プロセス設計の実現に向けて「合成経路探索技術の開発」、「触媒最適化設計技術の開発」、「合成経路候補の高速検証技術及び生産装置設計への適用技術の開発」、「プロセスシミュレーションと実験データの連携による生産装置設計技術の開発」に取り組む。実施の際は研究開発項目①、②で対象としている、機能性化学品の約 80%を製造可能な基幹 5 反応* を含めて、一貫性を持って技術開発を行うこととする。

* 基幹 5 反応：C-C 結合生成反応、酸化反応、水素化反応、エステル化・アミド化反応、クロスカップリング反応

昨年度に引き続き、以下の(1)-(4)を取り組むことで、現行の連続精密生産プロセスについて、開発期間を短縮し効率的かつ生産性を向上させるような製造プロセス設計システムを構築し、確立する。合成過程に基幹 5 反応が含まれる 10 程度の標的化合物について、製造プロセスを確立する。

（1）合成経路探索技術の開発

連続精密生産プロセスの開発期間を短縮し効率的かつ生産性の向上を可能とする生産プロセス設計システムの実現に向けて、デジタル・実験の各要素技術を連結させ、効率的かつ生産性の向上が可能な合成プロセス設計システムの構築を進め、プロセス設計のケーススタディを 10 程度の化合物に対して実施し合成プロセス設計システムの有効性を検証する。有望な化合物に対しては、ルート検証および最適化を通じたフロー製造法の開発を検討又は実施し、企業における設備投資の判断材料に成り得るレベルの合成プロセス法を確立する。

（2）触媒最適化設計技術の開発

触媒反応データベース CATRDB の開発を継続し、固体触媒に対して遷移状態計算モチーフ法を適用可能な環境を構築する。計算化学による活性一構造相関解析、遷移状態計算による最適な微細構造に関する情報に基づく触媒設計に加え、触媒調製法の最適化を確立する。ハイスループット反応評価を実施するサイクルを回し、CATRDB データベースを拡充する。

（3）合成経路候補の高速検証技術及び生産装置設計への適用技術の開発

反応解析システムを活用して基幹 5 反応に含まれる種々の反応に対する速度論的な測定と解析を進め、上記の反応に係る活性化エネルギーや溶媒依存性の評価を通じて、遷移状態計算から得られる反応機構解析結果との比較検証に必要な実験結果データを蓄積する。また、オンライン分光分析技術をドロップレット技術およびソフトセンサー技術と融合し、プロセスのリアルタイムモニタリング手法を開発する。

（4）プロセスシミュレーションと実験データの連携による生産装置設計技術の開発

プロセスシミュレーションに必要となる反応パラメータを、デジタルスクリーニングや反応速度論シミュレーション、実測を含めた検証実験等の結果により補完する方法を組み込む。複数の標的化合物に対し、上述の補完パラメータを用いるプロセスシミュレーションを通じてプロセス基本設計を実施の上、デジタルスクリーニングによる理論的な合成経路探索結果を用い、生産装置のプロセス基本設計が可能となることを検証する。

5. 2 2025 年度事業規模

委託事業

需給勘定

1,006.5 百万円（継続）

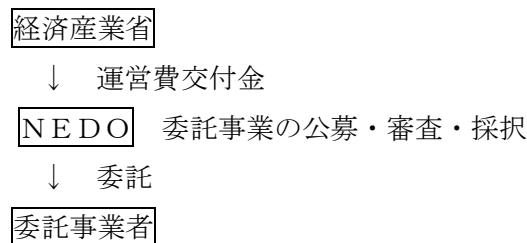
※事業規模については、変動があり得る

6. 事業の実施方式

研究開発項目③に関しては、2022 年度に公募を行い継続事業である研究開発項目①、②に

追加した。2023年度にはシオノギファーマの再委託先としてファーミラを追加した。また、研究開発項目①-Ⅱに関しては、2022年度に産総研の再委託先として北海道大学を追加した。2023年度で東和薬品との委託契約は終了する。

6. 1 実施体制



6. 2 本プロジェクトは非連続ナショナルプロジェクトとして取扱う。

7. その他重要事項

(1) 評価の方法

NEDOは、技術的及び産業技術政策的観点から、研究開発の意義、目標達成度、成果の技術的意義及び将来への波及効果等について、技術評価実施規程に基づき、プロジェクト評価を実施する。外部有識者による中間評価を2023年度、終了時評価を2026年度に実施し、当該研究開発に係る技術動向、政策動向や当該研究開発の進捗状況等に応じて、前倒しする等、適宜見直すものとする。また、中間評価結果を踏まえ必要に応じて研究開発の加速・縮小・中止等の見直しを迅速に行う。

(2) 運営・管理

NEDOは、主としてプロジェクトリーダーを通して研究開発実施者と緊密に連携し、研究開発の進捗状況を把握する。具体的には、プロジェクトリーダー、委託先機関等からのヒアリングにより、開発目標に対する成果状況等の報告を受け、運営管理に反映する。また、優れた研究成果を上げるために、研究加速についても弾力的に対処する等予算の効率的配分に努める。さらに、外部有識者で構成する技術推進委員会を組織し、定期的に技術評価を受け、目標達成の見通しを常に把握することに努める。

(3) 複数年度契約の実施

委託先に対して複数年度の契約を行う。

(4) 繙続事業に係る取扱いについて

研究開発項目①及び②の委託先は、2019年度以降変更はなかったが、2022年度に産総研の再委託先として北海道大学を加えた。また、2023年度で東和薬品との契約は終了する。研究開発項目③においては、2022年度に公募を行い継続事業である研究開発項目①、②に追加した。2023年度にはシオノギファーマの再委託先としてファーミラを追加した。2024年度はファーミラがシオノギファーマに吸収合併されるため、業務を移管す

る。

(5) 知財マネジメントに係る運用

本プロジェクトは、「NEDOプロジェクトにおける知財マネジメント基本方針」を適用する。

(6) データマネジメントに係る運用

本プロジェクトは、「NEDOプロジェクトにおけるデータマネジメント基本方針（委託者指定データを指定しない場合）」を適用する。

(7) 標準化施策等との連携

本研究開発で得られた成果については、標準化等との連携を図るため、標準案の提案等を必要に応じて実施する。

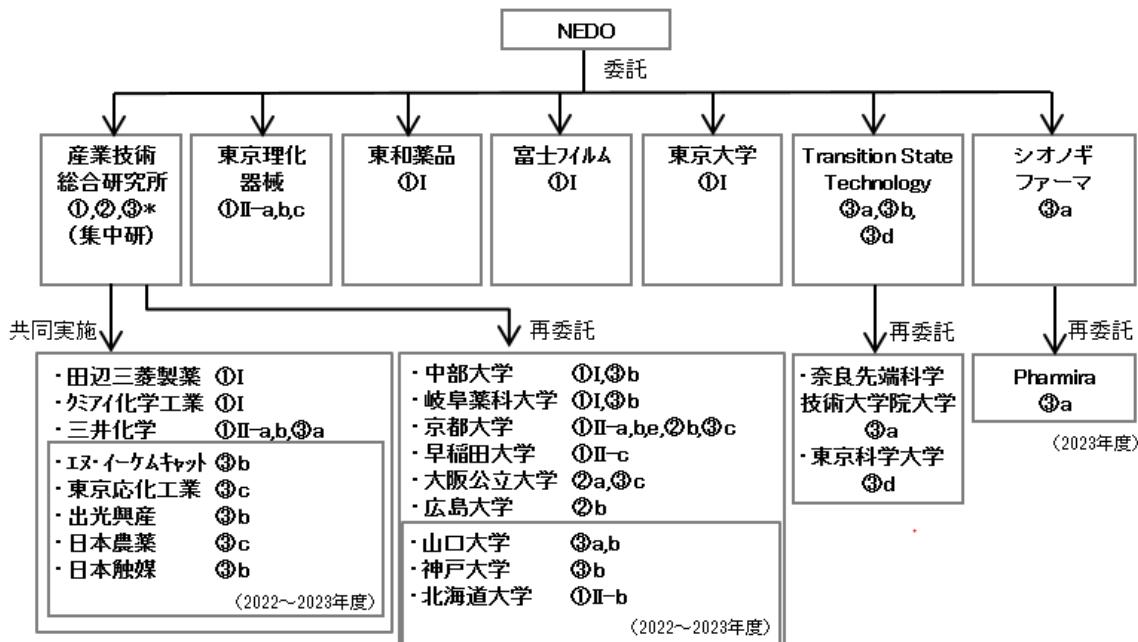
8. スケジュール

2025年7～12月 技術推進委員会（予定）

9. 実施方針の改定履歴

2025年2月 制定

(別紙) 2025 年度「機能性化学品の連続精密生産プロセス技術の開発」実施体制図



- ①: 研究開発項目①「高効率反応技術の開発」
- ① I: 反応・新触媒の開発
 - ① II: 高効率反応器モジュールの開発
 - a: 一相系反応器モジュールの開発
 - b: 二相系反応器モジュールの開発
 - c: 反応分離用モジュールの開発
 - d: モニタリング技術の開発
 - e: スケールアップ検討
- ②: 研究開発項目②「連続分離・精製技術の開発」
- a: 連続抽出技術の開発
 - b: 連続濃縮分離技術の開発
 - c: 溶媒・ガス類の連続再生技術の開発
 - d: スケールアップ検討
- ③: 研究開発項目③「合成プロセス設計技術の開発」
- a: 合成経路探索技術の開発
 - イ: 合成経路設計システムの構築と検証
 - ロ: 合成プロセス設計システムの構築と標的化合物による実証
 - b: 触媒最適化設計技術の開発
 - イ: 不均一系触媒設計のためのデータベース構築とDX支援型触媒設計の検討
 - ロ: DX支援によって設計された不均一系触媒の合成技術開発
 - c: 合成経路候補の高速検証技術及び生産装置設計への適用技術の開発
 - d: プロセスシミュレーションと実験データの連携による生産装置設計技術の開発
 - イ: 反応速度論シミュレーションによる反応装置の概念設計
 - ロ: 反応性流体制御シミュレーションによる概念設計の3次元展開
- ③*: ③b-イと③d-イを除く研究開発項目③